ADHESIVE AGENT FOR SURGERY

Publication number: JP1227762

Publication date:

1989-09-11

Inventor:

MATSUDA TAKEHISA; TAKAKURA TERUO; ITO

TETSUO

Applicant:

ASAHI GLASS CO LTD: SANYO CHEMICAL IND LTD

Classification:

- international:

A61B17/00; A61L24/00; C08F283/00; C08G18/10; C08G18/48; C08G18/66; C08G18/77; C09J175/08; A61B17/00; A61L24/00; C08F283/00; C08G18/00; C09J175/08; (IPC1-7): A61B17/00; A61L25/00

- european:

A61L24/00R4; C08F283/00; C08G18/10; C08G18/48F;

C08G18/48F5; C08G18/66P2A; C08G18/77G;

C09J175/08

Application number: JP19880052918 19880307 Priority number(s): JP19880052918 19880307

Also published as:

EP0332405 (A: US4994542 (A

EP0332405 (A:

EP0332405 (B

Report a data error he

Abstract of JP1227762

PURPOSE:To enhance safety and to improve the curing rate of the adhesive agent and the bonding property thereof to biotissue by using an NCO terminal hydrophilic urethane prepolymer as the essential component thereof. CONSTITUTION:The adhesive agent for surgery consists essentially of the NCO terminal hydrophilic urethane prepolymer from fluorine-contained polyisocyanate and hydrophilic polyether polyols. Further, a compd. prepd. by bonding a cyano group to carbon atoms which have polymerzable double bonds and form the double bonds may be incorporated as the essential componen therein. The NCO terminal hydrophilic urethane prepolymer is exemplified by the urethane prepolymers from the fluorine-contained polyisocyanate or polyisocyanates essentially consisting of the fluorine-contained polyisocyanate and the hydrophilic polyether polyols as well as the other polyols at need.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

[®] 公 開 特 許 公 報 (A)

平1-227762

⑤Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

❸公開 平成1年(1989)9月11日

A -6971-4 C 7242-4 C

請求項の数 2 (全7頁) 未請求

❷発明の名称

外科用接着剂

2)特 顧 昭63-52918

22出 願 昭63(1988)3月7日

御発 明 者 松 \blacksquare

大阪府箕面市栗生外院244-1 箕面東コーポラスB-512

個発 明 者 明

髙 倉 伊 醛. 擓 哲

夫 神奈川県横浜市神奈川区三枚町543 旭硝子AP-212 滋賀県甲賀郡水口町下山666-66

の出 願 人

旭硝子株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

の出 類 人

個発

三洋化成工業株式会社

京都府京都市東山区一橋野本町11番地の1

四代 理 弁理士 船越 康弘

1. 発明の名称

外科用接着剂 2. 特許請求の範囲

1. 含フッ素ポリインシアネートと親水性ポリ エーテルポリオール類とからのNCO末端親水性 ウレタンプレポリマー(a)を主成分とすることを特 徴とする外科用接着剤。

. 2. 含フッ素ポリイソシアネートと親水性ポリー エーテルポリオール類とからのNCO末端親水性 ウレタンプレポリマー(4)と、重合性二重結合を有 しかつ核二重結合を形成する炭素原子にシアノ基。 の結合した化合物向とを主成分とすることを特徴。 とする外科用接着剤。

3. 発明の詳細な説明 ...

[産業上の利用分野]

本発明は外科用接着剤に関する。

[従来の技術]

従来、外科用接着剤としては、TDIやMDI 祭のポリイソシアネートとポリエーテルポリオー

ルとの反応にて得られる親水性ウレタンプレポリ マー三(例えば特別昭82-148666号公報) が知られ

[発明が解決しようとする課題]

しかしながら、従来のこのものはポリイソシア ネートにTDIやMDIなど芳香族系のポリイソ シアネートを用いていることから安全性に問題が 見られる。例えば、TDIやMDIの加水分解物 であるTDA(トリレンジアミン)やDADM(ジアミソ ジウェニルメタン)は、変異原性試験(エームス試験)によれば活性が高く、すなわち安 全性に問題のあることが知られている。一方。安 全性が高い心いわれている HDI (ヘキサメチレ ンジイソシアネート) ぬどの脂肪族系や脂環族系 ポリイジシアネートを用いた親水性カレタンプレ ポリマーでは、反応性が低いため外科用接着剤と して用いる場合には、重金属系やアミン系の触媒 を添加する必要があり、この点での安全性に問題 が見られる。

[課題を解決するための手段]

- 1 -

本発明者らは、安全性が高く、速い硬化速度及 び生体組織との充分な結合性を満足する外科用接 着剤を得るべく観意検討した結果、本発明に到達 した。

すなわち、本発明は合フッ素ポリイソシアネートと親水性ポリエーテルポリオール類とからのNCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)を主項分とすることを特徴とする外科用接着剤(請求項1記載の発明);及び含フッ素ポリイソシアネートと親水性ポリエーテルポリオール類とから重ないとの末端親水性ウレタンプレポリマー(a)と、皮炭とで、上重結合を有しかつ該二重結合を形成する炭炎とすることを特徴とする外科用接着剤(請求項2記載の発明)である。

本発明において、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)としては、含フッ素ポリイソシアネート(または含フッ素ポリイソシアネートを主体とするポリイソシアネート類)と親水性ポリエーテルポリオール類(及び必要により他のポリオー

- 3 -

ル)とからのウレタンプレボリマーが挙げられる。 ポリエーテルポリオール類としては、少なくと も2個の活性水素を有する化合物(例えばポリオ ール、多価フェノールなど)とエチレンオキシド (以下EOと略配)及び必要により他のアルキレ ンオキシド(以下他のアルキレンオキシドをAO と略記)との付加物が挙げられる。

ポリオールとしては、二価アルコール(エチレングリコール、プロピレングリコール、1.3 ール リコール、オペンチルフェノール A、水添ピスフェノール A、水添ピスフェノール T、ボリテトラメデール、大端シラノールポリントリオール、大学・リオール、1,2,4ープタントリオール、1,2,4ープタントリオール、1,2,4ープタントリオール、リステルリオール、グリセリン、ボリートリオール、グリール、ボリン、グリセリン、ボールをデルトリオールなど)、四〜八価アルコールピール、リスリールを受けられる。多価フェノール A としては、ピスフェノール (ピスフェノール A

- A -

、ビスフェノールド、ビスフェノールSなど)が 挙げられる。これらのうち、好ましいのは二価ア ルコールである。

AOとしては炭素数3~4のアルキレンオキシド、例えばプロピレンオキシド(以下POと略記)、ブチレンオキシド(1.2~、1.3~、2.3~及び1.4~ブチレンオキシド)及びこれら二種以上の併用が挙げられる。これらの内で好ましいものはPOである。EOとAOを併用の場合にはランダム共重合物でも、プロック共重合物でもよく、また両者の混合系でもよい。好ましくはランダム共重合物である。

親水性ポリエーテルポリオールの当量(ヒドロキシ基あたりの分子量)は通常 100~5,000 、好ましくは 200~3,000 である。当量が 100未満の場合には外科用接着剤としての柔軟性に欠け;また 5,000を越える場合には柔軟性は増すものの、粘度上昇による作業性の低下のため実際上外科用接着剤としての使用は困難となる。

親水性ポリエーテルポリオール中のオキシエチ

レン含有量は、週常30重量%以上、好ましくは50~90重量%である。オキシェチレン含有量が30重量%未満では親水性能力が低下するため、体液との反応性が低下し、硬化速度は遅くなる。また、水分に富む生体組織との結合性にも欠けることとなり、外科用接着剤として満足なものを得ることはできない。

親水性ポリエーテルポリオールとともに必要により使用される他のポリオールとしては低分子ポリオール及び/または疎水性ポリオールが含まれる。それらの具体例としては先に挙げたポリオール(親水性ポリエーテルポリオールの原料としる。親水性ポリエーテルポリオール中に他のポリオールを併用する場合、全ポリオール中のオキシエチレン含有量は通常30重量%以上、好ましくは50~90重量%である。

ポリオール全体 (平均) の当量は、通常 100~ 5,000 、好ましくは 200~8,000 である。

NCO末端親水性ウレタンプレポリマー(a)の製

- 5 -

造に用いられるポリイソシアネートとしては、含ファ素ポリイソシアネートが好ましいが、含ファ素ポリイソシアネートを主体とするポリイソシアネート類も使用できる。含ファ素ポリイソシアネートとしては、含ファ素脂肪族ポリイソシアネート例えば、特開昭57-108055号公報で例示されている

一般式 OCN·R··NCO

一般式 OCN · CH₂R₁CH₂ · NCO

(ただし R, は炭素数 1~20のパーフルオロアルキレン基であり、1個以上のエーテル結合を含有するものも含む) など、含フッ素脂環族イソシアネート例えば、含フッ素イソホロンジイソシアネートなどが挙げられる。含フッ素ポリイソシアネートのうちで好ましいものは、含フッ素脂肪族ポリイソシアネートであり、特に好ましいものは一般式 OCN・CH₂R₇CH₂・NCO (ただし R, は上記記載に間じ)である。含フッ素ポリイソシアネートの合成例として J. Macromol. Sci.-Phys. B1、831('67)が報告されている。含フッ

ネート類としては、含フッ繋ポリイソシアネート と小割合 (通常80重量%以下、好ましくは50重量 %以下、特に好ましくは20重量%以下),の他のポ リイソシアネートとの併用によるものが挙げられ る。他のポリイソシアネートとしては、例えば芳 香族ポリイソシアネート(トリレンジイソシアネ ート (TD1) 、ジフェニルメタンジイソシアネ ート (M.D.I.)、pーフェニレンジイソシアネー ト(PPDI)、ナフチレンジイソシアネート、 キシリレンジイソシアネートなど〕、脂肪族ポリ イソシアネート(ヘキサメチレンジィソシアネー ト、リジンジイソシアネートなど)、脂環式ポリ イソシアネート (ジシクロヘキシルメタンジィッ シアネート、イソホロンジィソシアネートなど) 、及びこれらの混合物が挙げられる。これらのポ リイソシアネートは粗製ポリイソシアネート例え ば粗製TDI、粗製MDI(粗製ジアミノジフェ ニルメタンのホスゲン化合物:ポリアリルポリイ ソシアネート(PAPI))として使用すること

素ポリイソシアネートを主体とするポリイソシア

- 8 -

- 7 -

もできる。あるいは変性ポリイソシアネート例えば液体化MDIとして使用することもでき、またこれらを併用することもできる。...

含フッ素ポリイソシアネート(または含フッ素ポリイソシアネートを主体とするポリイソシアネート類)とポリエーテルポリオール類とからのNCO未端親水性ウレタンプレポリマー向を得る反応において、NCO基/OH基比は通常1.5~5.0、好ましくは1.7~3.0である。

合フッ素ポリイソシアネート(または合フッ素ポリイソシアネートを主体とするポリイソシアネートを主体とするポリイソシアネート類)と、ポリエーテルポリオール類とを反応させてNCO末端親水性ウレタンプレポリター(a)を得る方法は通常の方法でよく、反応は触媒の存在下で行ってもよい。

他のポリオールは、親水性ポリエーテルポリオールと混合してからウレタンプレポリマーを製造してもよく。親水性ポリエーテルポリオールと他のポリオールを任意の順序で順次反応させてウレタンプレポリマーを製造してもよい。また親水性

ポリエーテルポリオールからのウレタンプレポリマーと他のポリオールからのウレタンプレポリマーをプレンドしてもよく、例えば、親水性ポリエーテルポリオールからのウレタンプレポリマーに低分子ポリオール(ヒドロキシル基あたりの分子量50~500)のウレタンプレポリマーを配合し、粘度を下げる調整を行うことができる。

NCO末端親水性ウレクンプレポリマー(a)のイソシアネート基合有率は通常1~10重量%、好ましくは2~8重量%である。1重量%より少ない場合、接着剤の反応性が低くなり、硬化速度の低下及び生体との結合性の低下となる。10重量%より多い場合、得られた接着剤は硬化速度は違いものの、硬化物は硬くて柔軟性に欠け、生体の動きに追述できない欠点を有することになる。

本発明 (精求項2配載の発明) において使用される、重合性二重結合を病しかつ核二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(のとしては、例えば、シアノ(メタ) アクリル酸 [シアノアクリル酸またはシアノメタアクリル酸をい

う。以下同様の記載を用いる。)、シアノ(メタ
)アクリル酸エステル(シアノアクリル酸メチル、シアノアクリル酸エチル、シアノアクリル酸イソプチルなど)、(メタ)アクリロニトリル、シアノ(メタ)アクリロニトリル及びこれらの二種以上の混合物が挙げられる。これらのうちで好ましいものはシアノアクリル酸エステルであり、特に好ましいものはシアノアクリル酸メチル、シアノアクリル酸エチル及びシアノアクリル酸イソプチルである。

合フッ素イソシアネートと親水性ポリエーテルポリオール類とからのNCO未端親水性カレクンプレポリマー(a)と、重合性二重結合を有しかつ該二重結合を形成する炭素原子にシアノ基の結合した化合物(b)において、(a)の合有量は、(a)と(b)との合計重量に対して通常50%以上、好ましくは70~95%である。(a)の含有量が50%未満では硬化速度が極めて速いものの、柔軟性や生体組織との結合性が低下する。一方、(b)を併用することにより速化速度が得られ、速硬性を必要とする血管の

- 1 1 -

ルアミン、ジフェニルーpーフェニレンジアミンなど)を配合することができる。これらの配合量は、本発明の接着剤に対して通常0~20重量%、好ましくは0~5重量%である。

本発明の接着剤は、主成分である含フッ素ポリルマある含フットと親水性ポリエータンパレポリエータンパレポリエータンパレポリエータンパレポリエータンパレポリエータンパレポークのNCOの表端親水性ウレタンパレポークのNCOの表端の発明で用いられる。では、合きを担こした化合物の水からである。というでは、変更のが好けられたとのでは、変更のが好けられたとのでは、変更のが好けられたとのでは、変更のが好けられたとのでは、変更のが好けられたとのが好けになり、といいのでは、変更により、といいのでは、変更により、といいのでは、変更により、といいのでは、変更により、といいのであり、できる。

手術において、生体組織を本発明の接着剤で接合する場合、塗布方法としては、例えば毛筆、ピ

接着などにも適用できるようになる。また、生体の動きに追従する所定の硬度は、(a)と(b)との混合比を変えることにより得ることができる。血管の接着には柔軟性が必要なことから(a)の含有量の高い接着剤が有効であり、骨や骨の周囲を接着するには(b)の含有量を増やし、硬度を持たせた接着剤が有効である。

- 12 -

ンセット、特殊なヘラを用いる方法やフレオンな いしは窒素ガスを使用したスプレイによる方法が 挙げられる。組織の接着方法としては、切開部に 直接接着剤を塗布する直接接着法;グクロン(商 品名)、酸化セルロース、コラーゲン、キチン、 ポリウレタン、ポリエステル、PVAなどの強い 布片や綿状物及び静脈、筋膜、筋肉などの生体組 織片を患部に当て、接着剤を塗布する被覆接着法 ; 部分的に縫合糸をかけ残りの接合部にシールす るように接着剤を塗布する縫合固定法などが挙げ られる。また本発明の接着剤は生体組織の接着ば かりでなく、梁軟性や生体組織との結合性を利用 して動脈瘤などに対するコーティング物質、ある いは密栓物質、髄液漏などに対するシーリング物 質として患部への塗布やカテーテルなどを用いる 注入などの方法で用いることができる。

[実施例]

以下、実施例及び比較例により本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下において、EOはエチレンオキシド、P

- 1 3 -

〇はプロピレンオキシド、PEGはポリエチレングリコール、PPGはポリプロピレングリコール、PTMGはポリテトラメチレングリコール、ECAはシアノアクリル酸エチルを示す。

なお、NCO末端親水性ウレタンプレポリマーはポリイソシアネート類と減圧下に脱水したポリエーテルポリオールとを混合視袢し、80℃の温度で8時間反応させて得た。

実施例及び比較例中の部及び%はそれぞれ重量 部及び重量%を示す。

実施例及び比較例において使用したプレポリマーは次の通りである。

(I)プレポリマーA.:

OCN・CH±(CF±), CN±・NCO とポリエーテルポリオール (EO/POランダム共重合体、平均分子量 3,000、オキシエチレン合有量80%) とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー (NCO含有率2.5%)

(2)プレポリマーA::

- 1 5 -

チレン含有量80%) とを反応させて得た、NCO 末端親水性ウレタンプレポリマー (NCO含有率 2.5%)。

(6)プレポリマーB::

OCN・CH₂(CF₂)₄CH₂・NCO とポリエーテルポリオール (EO/POランダム共重合体、平均分子量 3,000、オキシエチレン含有量10%) とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー (NCO含有率2.5%)。

(7)プレポリマーB。: ヘキサメチレンジイソシアネートとポリエーテ ルポリオール (EO/POランダム共重合体、平

均分子量 4,000、オキシエチレン含有量60%) とを反応させて得た、NCO末端親水性のレタンプレポリマー (NCO含有率3.4%)。

(B)プレポリマーB。:

MD!とポリエーテルポリオール (PEG (平均分子量 2,000) 80部とPPG (平均分子量 2,000) 20部との混合物) とを反応させて得た、NC O未端親水性ウレタンプレポリマー (NC O含有

OCN・CHェ(CFェ)・CHェ・NCO とポリエーテルポリオール (BO/POランダム共重合体、平均分子量 4,000、オキシエチレン合有量60%) とを反応させて得た、NCO末端観水性ウレタンプレポリマー (NCO合有率3.4%)。

(3)プレポリマーA。:

OCN・CH_x(CF_x)₄CH_x・NCO とポリエーテルポリオール [PBG (平均分子量 2,000) 80部とPPG (平均分子量 200) 20部との混合物)とを反応させて得た、NCO末端親水性ウレタンプレポリマー (NCO合有率6.4%)。

(4)プレポリマーA。:

OCN・CR*(CF*)*CR*・NCO とポリエーテルポリオール (PTMG/EOプロック共重合体、平均分子量 2,000、オキシエチレン含有量50%) とを反応させて得た、NCO未端観水性ウレタンプレポリマー (NCO含有率6.7%)

(5) プレボリマーB; :

TD J とボリエーテルポリオール (EO/PO ランダム共重合体、平均分子量 3,000、オキシエ

- 16 -

率6.4%)。

実施例1~4

プレポリマーA₁、A₂、A₂ またはA₂からなる外科用接着剤。 実施例 5

プレボリマーA 170部とBCA30部を脱水、混合、環神して得た外科用接着剤。

. .

比較例1~4.

実施例1~4 において、プレポリマーA(A A A) またはA (に代えて、プレポリマーB) 、B (な B) またはB (を用いた外科用接着剤。 比較例5 ()

BCAを主成分とする接着剤。

比較例6

ニトリルゴム (ニトリル量38~40%) 7部を脱水乾燥したニトロメタン50部に溶解し、これに B C A 7部、 T D J 1部を添加し混合、攪拌して得た接着剤。

試験例

- 1 7 -

成山羊の頸動脈(外径約4 mm)を約5 mmの長さにわたって一時的に結索し、ほぼ等間隔で約3 mm (血管の長軸方向)の切れ目を入れ、外科用接着 利を少量塗布した。硬化までの時間及び5分後に 血流を再開して、その切開部の組織との接着性を 評価した。なお、血液凝固による止血の効果の影響を除外し、接着剤の効果を検討するためにヘパリンによる抗凝固下で試験を行った。試験結果を 第1表に記載した。

安全性試験法

変異原性試験(エームス試験)によって安全性の有無を調べた。なお、試験サンプルは外科用接着剤の加水分解物を用いた。また、検定菌株としては、Sal. typhimurium、B. coli の菌株を用いて試験を行った。試験結果は、以下の基準にしたがって第1 実に記載した。

〇:変異原性活性無し ×:変異原性活性有り

- 19-

- 2 0 -

[発明の効果]

本発明の含フッ素ポリイソシアネートと親水性 ポリエーテルポリオール類とからのNCO末端親 水性ウレタンプレポリマー(a)を主成分とする外科 用接着剤 (請求項1記載の発明) は、脂肪族系ポ リイソシアネートを用いているにもかかわらず、 硬化速度が著しく速い。すなわち、一般に、脂肪 **核系ポリイソシアネートは反応性が低く、実用上** アミン系や重金属系の触媒の存在が必要になるた め触媒自体の安全性に問題がみられるのに対して 、本発明の含フッ素ポリイソシアネートは触媒の 存在しない状態でも実用上充分速い反応性を有し ている。また生体組織との結合性も大幅に促進し ていることから手術に対する確実性の効果がある 。また高い柔軟性を有することから生体の動きに 追従可能な効果を有している。さらに本発明の含 フッ素ポリイソシアネートは、変異原性活性が見 られず安全性が高いのに対して、TDIやMDI など芳香族ポリイソシアネートは一般的に変異原 性活性が高く、長期間の生体内使用における発癌

性の可能性を有している。

従来、外科用接着剤として、①シアノアクリル酸エチルを主成分とする接着剤、②トリレンジイソシアネートとジェン系重合体及びシアノアクリレートを有機溶剤に溶かした接着剤が医療分野に用いられてきているが;①は速い硬化速度において優れているものの硬化物が硬くて柔軟性に欠け

上記の点から本発明の接着剤の手術への応用は、従来の縫合という術式に加えて接着という術式に加えて接着という術式による経合技術の利用が可能となり、手術時間の短縮、出血阻止、消化器管などからの酵素の漏れ阻止、最小血管の狭窄事故の回避、神経接合部の補強、縫合に先立つ仮固定及び縫合と接着を併用

することによる確実性など、大幅に医療技術の改良に効果がみられる。また、手術ばかりでなく創傷部や切割部などの接合、歯科における接着治療及び生理活性を有する薬物との組み合わせで薬を徐々に放出させることによる治療など医療全般に渡って高信額性と高性能を賦与する効果が見られる。

特許出願人 旭 硝 子 株 式 会 社 三洋化成工業株式会社 代 理 人 弁理士 船 越 康 弘 (1868年)

- 2 3 -

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載 【部門区分】第1部門第2区分 【発行日】平成8年(1996)2月13日

【公開番号】特開平1-227762 【公開日】平成1年(1989)9月11日 【年通号数】公開特許公報1-2278 【出願番号】特願昭63-52918 【国際特許分類第6版】

A61L 25/00

A 7019-4C

A61B 17/00

7507-4C

手続 補正書



平成7年2月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許顯第052918号

2. 発明の名称

外科用接着剂

8. 補正をする者

事件との関係 特許出顧人

住 所 東京都千代田区丸の内二丁目1番2号

名 称 炮硝子株式会社

事件との関係 特許出順人

住 所 京都市東山区一橋野本町11番地の1

名 称 三洋化成工業株式会社

4. 代理人 〒601-13 TBL075-571-1122

住 所 京都市伏見区醍醐古道町10番地の4

氏 名 (8080) 弁理士 勤誘 康弘

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正により増加する発明の数 0

7. 補正の対象

①明報等の発明の評額な説明の構

8. 補正の内容

①明細書の第12頁第13行に「抗鉄腔剤」とあるのを、「抗鉄心症剤」 と訂正する。